

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1919-1920. — N° 159

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
RÉACTION DE WASSERMANN
DANS LES NÉPHRITES CHRONIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

et soutenue publiquement le 14 Avril 1920

PAR

MARCEL DANGLES

Médecin aide-major

Né le 18 octobre 1892, à Cérilly (Allier)



LYON

ANCIENS ÉTABLISSEMENTS LEGENDRE

14, rue Bellecordière, 14

—
1920

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1919-1920. — N° 159

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
RÉACTION DE WASSERMANN
DANS LES NÉPHRITES CHRONIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

et soutenue publiquement le 14 Avril 1920



PAR

MARCEL DANGLES

Médecin aide-major

Né le 18 octobre 1892, à Cérilly (Allier)



LYON

ANCIENS ÉTABLISSEMENTS LEGENDRE

14 rue Bellecordière, 14

—
1920

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ..... DOYEN.
J. LEPINE..... ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, MORAT, TESTUT, POLLOSSON (M.)

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM TEISSIER
Cliniques chirurgicales.....	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD.
Clinique ophtalmologique.....	TIXIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..	BÉRARD.
Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	FABRE.
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie.	LEPINE (J.)
Chimie biologique.....	WEILL.
Chimie organique et toxicologique.....	POLLOSSON (A)
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ
Anatomie.....	MOREL.
Anatomie générale et Histologie.....	MOREAU.
Physiologie.....	GUIART.
Pathologie interne.....	X.
Pathologie et Thérapeutique générales.....	POLICARD.
Anatomie pathologique.....	DOYON.
Médecine opératoire.....	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée.....	MOURIQUAND.
Médecine légale.....	PAVIOT.
Hygiène.....	X...
Thérapeutique.....	ARLOING (F.)
Pharmacologie.....	ETIENNE MARTIN.
	COURMONT.
	PIC.
	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Maladies des oreilles, du nez et du larynx.....	MM. LANNOIS.
Pathologie externe.....	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.....	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.....	MM. BARRAL,	agrégés
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.	—
Chirurgie infantile.....	NOVE-JOSSERAND	—
Accouchements.....	COMMANDEUR,	—
Embryologie.....	LATARJET.	—
Anatomie topographique.....	PATEL,	—
Botanique.....	BRETIN.	—
Chirurgie expérimentale.....	VILLARD.	—
Clinique infantile.....	X.	—
Déontologie et médecine professionnelle.....	X.	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL.	BRETIN.	SAVY.	BONNAMOUR
COMMANDEUR.	LERICHE	FROMENT	chargé des fonctions
NEVEU-LEMAIRE	THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT
LAROYENNE	TAVERNIER.	PIÉRY	chargé des fonctions
VORON.	CADE	COTTE	FAVRE —
NOGIER.	UILLEMARD	DUROUX	GRAVIER —
LATARGET	GARIN		ROUBIER —

M. BAYLE, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président de Thèse : M. le Prof^r NICOLAS

Prof^r : M. ARLOING — Agrégés : MM. GARIN et FAVRE

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
morts pour la France

A MES MAÎTRES

DE LA FACULTÉ DE LYON
ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

A MONSIEUR LE DOCTEUR MASSIA

CHEF DE CLINIQUE DERMATOLOGIQUE
HÔPITAL DE L'ANTIQUAILLE

A MES JUGES

Nous unissons dans une même pensée pour les remercier nos Maîtres de la Faculté et de l'Ecole du service de Santé toujours vigilants et prêts à mettre tout en œuvre pour nous simplifier notre tâche et combler par leur bienveillance et leur activité le déficit d'une instruction interrompue pendant de longs mois.

Monsieur le P^r Nicolas nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Nous lui exprimons notre respectueuse gratitude.

Le sujet de ce travail nous a été inspiré par Monsieur le D^r Massia, chef de clinique dermatologique à l'Antiquaille. Il a bien voulu concilier et notre intérêt et les besoins du moment qui exigeaient une rapide exécution de ce travail.

Nous avons trouvé auprès de lui un accueil très bienveillant et des directives précieuses.

Nous regrettons profondément de n'avoir pas une pratique du laboratoire, une expérience clinique et des moyens de rédaction suffisants pour traiter dans toute son ampleur le sujet de biologie si intéressant qu'il nous a suggéré. Nous nous en excusons auprès de lui et le remercions du fond du cœur.

ERRATA

Page 24, 1^{re} et 2^e ligne. — Lire : Dans les intoxications ou auto-intoxications et dans certaines intoxications médicamenteuses...

Même page, dernier alinéa. — Lire : M. Gougerot au lieu de M. Gouget.

Page 25, 8^e ligne. — Lire : M. Gougerot au lieu de M. Gouget.

Page 37, fin du premier alinéa. — Lire : Ou équivalents anti-hémolytiques à un taux donnant une réaction de W positive.

Page 41, 2^e alinéa. — Lire : Mélange de Perethynol au lieu de Peretheprol.

Page 44, Conséquences. — Remplacer le texte existant par le suivant :

Dans tous les processus normaux (hypercholestérinémie alimentaire par exemple) ou pathologiques : infection (hypercholestérinémie active) ou hypercholestérinémie passive par troubles hépatiques, dans le brightisme, les intoxications médicamenteuses et autres, le paludisme dont la destruction globulaire correspond sans doute une mise en liberté de lipoides dans le sérum puisque l'intensité de la positivité est en relation avec l'activité des hématozoaires dans tous les processus qui feront varier le taux des lipoides dans le sérum, en élevant ce taux de 2 à 3 grs par litre de sérum. On aura des perturbations anti-hémolytiques comme dans la syphilis et 1 W+ avec H⁰ si l'on pratique la séro-réaction. En résumé, le doute scientifique qui s'attache à la valeur diagnostique de la réaction de Wassermann paraît justifié.

Page 47, fin du 2^e alinéa. — Lire : Taux probable en lipoides supérieur à 3 $\frac{0}{100}$.

Fin du 3^e alinéa. — Lire : Probablement supérieur à 3 $\frac{0}{100}$.

Page 48, fin du 2^e alinéa. — Lire : Quant à l'hydrémie ou dilution sanguine de ces affections.

INTRODUCTION

Si depuis la découverte de la maladie de Bright, en 1827, jusqu'à ce jour, on passe en revue les travaux consacrés à l'étude des néphrites chroniques et d'autre part ceux ayant trait à l'étude de la syphilis on est arrêté par deux dates :

1900 : Apparition de la notion de mal de Bright syphilitique, de syphilo-brigtisme.

1905-1908 : Découverte et perfectionnement de la réaction de Wassermann. Alors qu'il a fallu plus d'un demi-siècle (1827-1900) pour donner une place à Σ dans l'étiologie du mal de Bright, un peu plus de dix années ont suffi depuis la découverte de la séro-réaction pour attribuer à la syphilis un rôle de plus en plus important dans les causes efficientes de la néphrite chronique.

Cette constatation permet évidemment d'établir une relation de cause à effet, entre la nouvelle méthode d'investigation de Σ et le nombre toujours croissant des néphrites chroniques, étiquetées syphilitiques.

Or les nombreuses critiques dont fait l'objet la réaction de R. W., depuis sa découverte les variantes qui ont cherché à la perfectionner, la découverte d'autres moyens d'investigation par les syphiligraphes, les progrès de l'analyse biologique et, en particulier, les recherches de laboratoire portant sur le sérum sanguin nous ont permis de relever certains faits tendant à diminuer dans notre esprit la valeur de la RW., dans les cas (et ils sont nombreux) où on la pratique, pour fixer l'étiologie restée obscure des néphrites chroniques.

Nous envisageons 3 chapitres.

Dans un premier chapitre nous faisons l'historique de la question rapportant les théories anciennes puis les opinions actuelles sur la relation étiologique entre le mal de Bright et la syphilis, nous marquons l'antagonisme des tendances anciennes et modernes et nous prenons comme cause de cet antagonisme la réaction de Wassermann.

Dans un second chapitre nous passons en revue les critiques adressées actuellement à la réaction de Wassermann.

Nous cherchons à dégager de ces critiques de nombreux travaux faits et expériences concernant la séro-réaction de la syphilis, un point de vue purement chimique qui nous permettra de trouver les causes d'erreur de la réaction avec le sérum des malades atteints de néphrites chroniques.

Dans un troisième chapitre nous citons les principaux arguments cliniques tendant à annuler la valeur de la réaction dans les néphrites chroniques. Puis, prenant comme bases les données du chapitre précédent et l'hypercholestérolémie des néphrites nous arrivons aux conclusions.

CHAPITRE PREMIER

Historique de la question

La syphilis rénale a été méconnue pendant longtemps. Si l'on se reporte aux travaux des cliniciens et des syphiligraphes des XVIII^e et XIX^e siècles on trouve que les premières altérations rénales dans la syphilis furent remarquées par Valsava et Morgagni. Et ces altérations ne furent que des trouvailles d'autopsie.

Vers 1820, Blackhall et Wells s'aperçurent que le traitement mercuriel chez les syphilitiques était la cause d'œdèmes et d'albuminuries.

En 1827, Richard Bright décrit le grand syndrome qui porte son nom, mais se garde bien d'affirmer la nature de la lésion et ne fait nulle mention du rôle de la syphilis dans son étiologie.

Rayer en 1840, aperçoit la relation qui existe entre la syphilis et certaines lésions du rein.

« J'ai vu, dit-il, des cas où l'influence de l'affection vénérienne constitutionnelle m'a paru si frap-

pante que je n'ai pas hésité à attribuer au moins en grande partie le développement de la maladie du rein à la cachexie vénérienne ».

De nombreuses critiques cherchèrent à réduire à néant les théories de Rayer, Rosenstein 1858, Güntz 1860 et d'autres cliniciens de grande valeur.

Mais entre temps Wirchow 1858, Lanceraux 1866, montrent les gommies syphilitiques du rein. Le professeur Jaccoud (1864) ne trouve aucune autre cause que la syphilis dans un cas de néphrite aiguë au début de la vérole.

En 1867, Guiol et Perroud de Lyon, publient deux observations d'albuminurie d'une étiologie du reste douteuse guérie par le traitement mercuriel.

Gaillon, en 1869, rapporte 2 observations semblables à celles de Perroud mais n'ose pas affirmer que la syphilis est la cause de l'albuminurie malgré le succès de la thérapeutique spécifique.

La même année (1869) Mauriac est frappé de la simultanéité de l'albuminurie et du chancre induré chez le même malade. En 1871, Friedrich pense encore que la syphilis peut être une cause de néphrite mais très éloignée.

La thèse de Descouts (1878), les travaux de Negel (1882) tout en prenant comme sujet de recherches des albuminuries survenues dans le cours des accidents secondaires de la syphilis ne renferment pas encore la nette affirmation que la syphilis est la cause efficiente des albuminuries. Heurteloup en 1886, revenant aux idées de Rosenstein et Güntz,

prétend encore que les altérations du rein et la syphilis ne sont « qu'une simple coïncidence ».

Les travaux de Burkmann, Wagner, Barthelemy, Bamberger, du Professeur Bouchard, de Jaccoud, Cornil, Dieulafoy, Lecorché, Thalamon, Chauffard, Lanceraux, Mauriac, Brault, ont établi de 1890 à 1900, l'action indéniable de la vérole sur le rein et la preuve que la diathèse syphilitique était un facteur immédiat dans la genèse de certaines albuminuries et néphrites aiguës.

Mais il faut arriver à la thèse de Terrein (1902-1903), Paris, pour voir esquisser avec netteté le rapport de la syphilis avec les néphrites chroniques. Terrein signale dans ce travail : 1° *Que si les syphiligraphes ont jusqu'à cette date réussi à fixer un rôle à la syphilis dans les maladies du rein, le problème du mal de Bright d'origine spécifique n'a pas été traité.*

2° Il énumère une série de statistiques, Bamberger, Wagner en particulier, ayant trait à la fréquence du mal de Bright dans la syphilis (2 % des cas).

3° Il cite les opinions de Dieulafoy, Renon, Chauffard, Mauriac, tendant toutes à souligner les difficultés rencontrées pour établir la part de la vérole dans les accidents brightiques et conclut en ces termes qui résument toutes les opinions rapportées :

« Le diagnostic de mal de Bright syphilitique est hérissé de difficultés. Il faut d'abord dépister le mal de Bright, puis songer à la syphilis, faire une enquête sérieuse dans le passé du malade, y découvrir

la vérole, évaluer sa part étiologique et vérifier le diagnostic par le traitement. Dans certains cas il est impossible qu'on aboutisse à la vérité. Ainsi se justifie l'opinion de M. Mauriac pour qui l'épreuve du traitement est le seul moyen de diagnostic ».

Les travaux qui suivent la thèse de M. Terrein (1902) et qui précèdent la découverte de la réaction de Wassermann, mentionnent tous combien le diagnostic de néphrites syphilitiques aiguës ou chroniques, précoces ou tardives, doit être fait avec la plus grande circonspection après élimination des autres causes possibles des néphrites et ils insistent sur la rareté (des exemples indubitables, irréfragables, de maladie de Bright, syphilitique, sur le pourcentage infiniment faible des autopsies de brightiques ayant démontré la certitude étiologique de la syphilis.

Ce court aperçu historique des travaux concernant la syphilis rénale et le mal de Bright syphilitique pour la période précédant la découverte de la réaction Wassermann se résume ainsi :

1° *Difficultés à admettre la syphilis comme facteur étiologique dans les maladies du rein.*

2° *Rareté des néphrites chroniques syphilitiques constatées et nettement différenciées par les moyens cliniques.*

Aperçu actuel des théories concernant l'étiologie des néphrites chroniques

On voit toute la prudence des théories précédant la venue de la réaction de Wassermann. Ces conclusions ne sont nullement en accord avec les théories actuelles qui suivent l'entrée en pratique de la séro-réaction de Bordet-Gengou appliquée à la syphilis.

L'antagonisme est très net.

Non seulement la syphilis a pris au cours de ces dernières années une place de plus en plus grande dans la statistique des affections viscérales et des affections rénales en particulier, mais encore les nombreuses néphrites chroniques dont la cause première reste obscure ne sont pas loin d'être étiquetées toutes syphilitiques.

N'est-il pas légitime de songer que cet antagonisme est du à la grande vogue justifiée sans doute de la réaction de Wassermann à ses débuts. Les succès thérapeutiques qui suivirent la découverte de cette méthode nouvelle d'exploration furent nombreux. Ils fixèrent l'attention des cliniciens qui en vinrent bien vite à la pratique systématique du Bordet-Wassermann, dans toutes les affections viscérales à étiologie mal déterminée jusqu'alors.

La synonymie si séduisante de réaction positive et de syphilis ne s'imposa-t-elle pas trop ? Et les ré-

sultats de laboratoire ne vinrent-ils pas dans une certaine mesure fausser l'excellence des constatations purement cliniques antérieures. Et même ne prirent-ils pas une importance telle qu'ils remplacèrent souvent les méthodes d'investigation ordinaires.

Dans le cas particulier qui nous intéresse, empruntons à M. Gallavardin, un résumé remarquable, de l'évolution des opinions et des tendances actuelles en même temps qu'un avertissement voulant prévenir l'exagération de ces tendances. « La cause première de la néphrite reste souvent obscure. Cela est déjà vrai pour les néphrites aiguës ou subaiguës exception faite des néphrites scarlatineuses et de celles consécutives à d'autres maladies infectieuses bien caractérisées. Si l'on veut être sincère il faut bien convenir que la très grande majorité des néphrites aiguës rencontrées en clinique sont d'origines absolument indéterminées. On a l'impression que les sujets ont fait une néphrite comme tant d'autres font une angine, une infection broncho-pulmonaire, une poussée de tuberculose à son sommet et l'allure manifestement primitive de la manifestation rénale défie toute étiquette étiologique.

Mais combien tout cela est plus frappant pour les néphrites chroniques, hypertensives ! Il est facile dans les traités didactiques d'énumérer complaisamment, toutes les infections, intoxications, auto-intoxications qui peuvent conduire au mal de Bright. Après un étalage aussi copieux il semble qu'il n'y ait plus de place pour l'inconnu. Et, cependant, c'est cet inconnu que l'on rencontre à chaque pas

en clinique. Combien de brightiques hypertendus chez lesquels l'interrogatoire le plus minutieux ne permet pas de mettre le doigt sur la cause morbide !

Pour quelques faits où cette cause est évidente, saturnisme chronique, néphrite infectieuse ancienne, combien l'incertitude reste complète ! C'est se leurrer, chez ces malades que de parler vaguement d'alcoolisme, d'arthritisme, d'artériosclérose, d'intoxications diverses, voire même d'auto-intoxications intestinales, comme si un amoncellement de causes douteuses pouvait acquérir la vertu d'une cause efficiente. Chacune de ces néphrites chroniques hypertensives dont meurent tant de sujets reconnaît sans doute une cause précise, et le plus souvent, cette cause nous ne la connaissons pas. Le temps est loin encore où l'on pourra mettre le poinçon étiologique sur chaque brightique hypertendu.

On commence à voir la place importante qu'il faut réserver dans l'étiologie de ces néphrites chroniques hypertensives à la syphilis. L'extrême fréquence de la néphrite chronique hypertensive au cours de l'aortite syphilitique est une notion courante (*Lyon Médical*, 1913, Lesieur-Gallavardin).

Il serait puéril de prétendre que les plaques gélatiniformes, l'ectasie aortique concomitantes sont des lésions spécifiques, et que la néphrite est d'ordre banal. N'est-il pas évident, au contraire, que tout est syphilitique, la néphrite comme l'aortite, et n'est-il pas légitime de désigner cette association morbide si commune sous le nom de « néphro-aortite syphilitique ». Or, comme nous l'écrivions en 1913,

on ne voit pas pourquoi cette néphrite hypertensive faisant cavalier seul, en quelque sorte, ne pourrait pas survenir en dehors de toute aortite et se présenter comme manifestation unique de la vérole.

Le martyrologe de la syphilis n'est pas épuisé. Dans ces dernières années le système nerveux, l'appareil cardio-aortique ont reçu leur part. Peut-être sera-ce bientôt le tour du rein. La fréquence de la syphilis chez les hypertendus a été relevée également par Stoll (1915), par Amblard, qui « sur 100 malades hypertendus âgés de trente à soixante ans ont noté 78 fois une syphilis ancienne : syphilis avouée dans un certain nombre de cas, ignorée ou cachée dans d'autres, mais sur la réalité de laquelle l'interrogatoire des malades, complétée par la réaction de Wassermann ne laissait aucun doute ».

Une pareille fréquence est loin d'être atteinte dans d'autres statistiques ; aussi eut-il été intéressant de détailler le pourcentage de cette étiologie spécifique par affections (néphro-aortite, néphrite chronique banale, hypertension artérielle isolée) *comme aussi de préciser le nombre des cas où le diagnostic dut être basé sur la simple réaction de Wassermann*, dont la valeur peut ne pas être appréciée de même par tous. Plus récemment Merklen et Henyer ont publié un cas de néphrite chronique hypertensive syphilitique chez un homme de trente cinq ans, si j'ajoute que nombre d'auteurs qui ont recueilli des statistiques de réaction de Wassermann au cours des différentes maladies ont été frappés de la fréquence des réactions positives dans les néphri-

tes chroniques hypertensives, on se rend compte qu'il existe un courant très net pour incriminer la syphilis dans le développement de certaines d'entre elles.

Il faut cependant se garder d'exagérer et de ce qu'on est conduit à assigner légitimement, à certains cas de brightisme une origine spécifique, conclure que l'on soit en droit de songer à cette infection dans tous les cas où l'étiologie d'une néphrite chronique restera obscure.... »

Avec M. Gallavardin constatons que la réaction de Wassermann semble bien avoir joué un rôle de premier ordre dans l'évolution des hypothèses sur l'étiologie des néphrites chroniques, en particulier.

1° *La fréquence de la syphilis n'est le plus souvent que la fréquence de la positivité de la réaction de Wassermann.*

2° *La fréquence de la positivité de la R W, dans les néphrites chroniques hypertensives est pour un grand nombre d'auteurs modernes le point de départ unique des hypothèses tendant à faire des néphrites chroniques une complication de la diathèse spécifique.*

Alors que Bamberger, Wagner, donnent 2 % d'affections rénales dans la vérole, que Fournier signale, sur 5500 cas de syphilis 54 affections rénales soit 1 %, Fuchs 2.7 %, Lanceraux 30 % sur un nombre de cas observés très limité, Spiess 25 % dans les mêmes conditions que M. Balzer ne rencontre que 27 cas de syphilis rénale en 6 ans, d'observation à

l'Hôpital St-Louis, (encore convient-il d'établir dans ces pourcentages la part exacte du mal de Bright) : Les statistiques actuelles qui suivent la réaction de Wassermann attribuent à la syphilis dans un grand nombre de cas autrement important (de 25 à 75 %) les affections rénales chroniques.

Mais que valent :

- 1° La positivité de la réaction de Wassermann.
 - 2° La fréquence de cette positivité dans les néphrites chroniques.
-

CHAPITRE II

Valeur de la réaction de Wassermann

Les assauts multiples que subit la réaction de Wassermann sont de plus en plus nombreux. Mentionnons d'abord l'appréciation d'ensemble de M. Thibierge (*Presse Médicale*, 1918, page 609). Cette appréciation fixe les difficultés techniques de la réaction, et partant, la nécessité d'un expérimentateur capable.

« Pour baser ses déductions, le médecin doit être sûr que la réaction a été obtenue par un biologiste vraiment compétent et non par un opérateur de rencontre comme la vogue de la réaction de Wassermann en fait éclore de tous côtés, auxquels manquent ou les connaissances techniques suffisantes, ou les moyens matériels ou la pratique de cette réaction ».

Mais, nous détachant de cette vue d'ensemble, disons que les critiques de toute nature adressées à la réaction, ne sont que la conséquence d'un seul et même fait :

Alors qu'elle n'était à ses débuts qu'une réaction biologique, mettant en présence *in vitro* des composés organiques vitaux instables et complexes : antigène plus sensibilisatrice plus complément donnant comme résultat un phénomène biologique (l'hémolyse et toutes ses gammes), dont la nature intime était et est encore mal élucidée, mais dont les manifestations s'imposaient au clinicien et au chimiste; les progrès de l'analyse biologique, le perfectionnement des techniques de laboratoire, l'étude approfondie des corps à grosses molécules, des colloïdes, des albuminoïdes, des cristalloïdes et des phénomènes catalytiques dont ils sont les éléments, etc., ont fait de la réaction non plus un tout complexe donnant une variation colorimétrique, synonyme empirique de syphilis ou de non syphilis mais une réaction physico-chimique entre des réactifs relativement simples. Passons donc en revue les critiques adressées à la réaction.

La réaction a été pratiquée avec les précautions que préconise M. Thibierge. Les biologistes étaient compétents et consciencieux, le matériel à leur disposition remplissait toutes les conditions exigées, et cependant les résultats sont contradictoires et décevants :

C'est qu'en effet, au lieu d'employer toujours les réactifs typiques, originels, de la réaction, on a remplacé, par exemple, *a*) l'antigène aqueux par l'antigène alcoolique, le foie de fœtus hérédo-syphilitique dont les laboratoires sont souvent dépourvus, par les substances les plus diverses (cœur de cobaye, foie

normal, cœur de cheval, cœur humain) ; b) on a constitué des antigènes artificiels : eau distillée oléate de soude, et surtout lécithine cholestérine (antigène Desmoulières).

c) On a supprimé le sérum de cobaye pour utiliser du complément humain normal ; on a supprimé le sérum hémolytique pour utiliser de l'hémolysine normale du sérum humain.

d) On a eu recours à des procédés de simplification extrême très rapides : sang rendu incoagulable, antigène, sérum hémolytique anti-humain, ou sans apporter aucune modification aux réactifs typiques, sans opérer de remplacements plus ou moins avantageux, sans avoir recours à des réactifs rapides, ou à employer les réactifs types en sérum chauffé.

Les résultats ont été contradictoires, parce que les réactifs n'étaient pas identiques. D'une part, la nature de l'antigène différait. D'autre part, le chauffage à 56° détruisait dans le sérum les anticorps fragiles (thermolabiles). M. René Benard (La Réaction de Wassermann a-t-elle encore quelque valeur ?

3° *Critique.* — La réaction de Wassermann, avec ses réactifs originels et typiques, n'est pas spécifique. Cette réaction peut se montrer positive :

a) Dans un grand nombre de maladies infectieuses : la pneumonie, la scarlatine, la fièvre récurrente, le lupus érythémateux, la fièvre typhoïde, la tuberculose, le cancer. (Notons que la syphilis n'est qu'une maladie infectieuse).

b) Dans certaines intoxications ou auto-intoxications et dans leurs complications : les intoxications médicamenteuses (notons que la réactivation biologique de la réaction de Wassermann par injection de mercure ou de composés arsenicaux n'est qu'une intoxication médicamenteuse, à dose thérapeutique, et que la saturation ou blanchiment des syphilitiques, par les sels arsenicaux et mercuriels, aboutissant au Wassermann négatif, sauf dans les cas irréductibles, n'est qu'une intoxication, dont les phénomènes généraux sont infiniment faibles, et inaperçus dans les cas normaux, mais très marqués dans bon nombre d'observations (mort par le 606, 914), dans la méningite saturnine, dans l'éclampsie, l'ictère.

c) Dans les états cachectiques ou agoniques, venant à la suite des maladies infectieuses ou des intoxications.

d) Dans bon nombre d'affections parasitaires du sang (comme la syphilis) ou de maladies à manifestations cutanées comme la syphilis : les trépanosomiasés, la lèpre, le psoriasis, la sclérodermie, la pellagre, la malaria.

M. Gouget a synthétisé les résultats d'une longue série de recherches en disant : « On peut donc conclure qu'en dehors des maladies aiguës, des états de cachexie profonde, des maladies chroniques assez exceptionnelles, une réaction de Wassermann positive indique le diagnostic de syphilis ».

Nous remarquerons que la lutte de l'organisme dans ces différentes affections peut se traduire, comme dans la syphilis, par des modifications sérieuses aboutissant également à l'hémolyse nulle de la réaction de Wassermann, franchement positive.

4° Critique. — La négativité de la réaction de Wassermann n'indique pas l'absence de la syphilis. Dans les cas de syphilis avérés, Gouget cite des réactions de Wassermann négatives 60 jours après le chancre, et Bruck rapporte que le pourcentage des réactions positives est de 73,9 % dans le tertia-risme.

5° Critique. — D'après M. Nicolas, plus de 40 % de réactions de R. W. seraient positives chez des sujets non syphilitiques et non suspects d'affections pouvant aboutir à la positivité.

De l'ensemble de ces critiques, et je ne fais que mentionner celles qui ont à l'heure actuelle le plus d'influence sur la discussion de la valeur diagnostique du R. W., il semble bien qu'on ne peut avoir dans la positivité de la réaction de Wassermann, qu'une confiance très relative, et qu'en l'absence d'autres données cliniques, elle n'ait pas grande valeur.

Mais attachons-nous maintenant à mettre en évidence le pourquoi de ces critiques, et le mécanisme intime des variations de la R. W.

Cherchons l'explication des résultats globaux sta-

tistiques et des discussions concernant leur valeur. Nous plaçant au point de vue purement chimique, cherchons dans l'essence même de la réaction le comment des phénomènes qui président à ses résultats, et comment ces résultats subissent des influences diverses.

Que sont les résultats ?

a) La réaction de Wassermann n'est qu'une réaction d'ordre chimique s'exerçant de lipoïde à lipoïde. C'est la conception actuelle des biologistes les plus éminents. Le milieu créé par le total des lipoïdes antigène, plus lipoïdes du sérum du malade, plus lipoïdes du complément agissant sur le système hémolytique témoin : globules de mouton, plus sérum anti-mouton inactivé produit ou non l'hémolyse, c'est-à-dire une dissociation cellulaire, globulaire, totale, partielle, ou nulle correspondant à des variations colorimétriques, diverses et graduées, dans toute la gamme des échelles.

Cette conception dérive des propriétés des lipoïdes.

1° Ils représentent en effet un facteur important sinon essentiel dans la manière d'être propre à chaque tissu dans la spécificité cellulaire.

2° Leur présence en forte proportion dans la membrane d'enveloppe des cellules joue un rôle primordial dans l'action des sels sur les tissus, la perméabilité cellulaire ou celle de la peau qui n'est qu'un assemblage de cellules différenciées pour former le tissu épithélial siège d'échanges, gazeux, liquides, solides, oxygène, eau, médicaments.

3° Ils sont les vecteurs des auto-intoxications cellulaires (O Lœw-Frankel-Vernon).

• 4° Ils peuvent avoir les rôles les plus divers dans l'économie par exemple être hémolysants et toxiques, antihémolytiques et antitoxiques et enfin jouer indifféremment ces deux rôles, suivant leur proportion dans un tissu. (Cas de la cholestérine dans le sang).

En somme ils semblent résumer par leurs propriétés chimiques toutes les actions biologiques comme les autres colloïdes, point d'attaque des sels sur les cellules, liaison nécessaire entre le monde minéral et la vie, liaison nécessaire entre les sels du milieu intérieur (sang) et des divers tissus de l'économie.

Ces agents biologiques si actifs « sur la manière d'être des tissus » ces lipoïdes doivent donc par leurs proportions plus ou moins grandes dans les réactifs de la réaction de Wassermann, agir différemment sur le tissu sanguin qu'est en réalité le système hémolytique témoin (globules du mouton, plus sérum anti-mouton inactivé ou sang de mouton dans les réactions simplifiées de Levaditi).

Cette hypothèse est vérifiée par une série d'expériences : Louste et Montlaur « Du rôle de la cholestérine dans la réaction de Wassermann » ont publié une série de faits sur le rôle d'un lipoïde ayant à la fois un rôle hémolytique et antihémolytique de premier ordre, lipoïde du sérum sanguin normal : la cholestérine. Par addition de cholestérine à des sérums animaux qui donnaient tous aupa-

ravant une réaction de Bordet-Wassermann, négative H 8 ils ont obtenu une série de négatifs et de positifs qui dans tous les sérums examinés donnait une courbe de même sens avec un même antigène : jusqu'à 2 grs. de cholestérine par litre le Bordet Wassermann est négatif, l'hémolyse étant totale. *De 2 à 3 grs. la réaction monte vers la positivité H = 0 s'y maintient en plateau entre 2,5 et 3 grs. pour redescendre ensuite BRUSQUEMENT au-dessus de 3 grs. vers la négative.*

Mais dans le sérum sanguin les lipoides ne sont pas uniquement représentés par la cholestérine. L'analyse signale encore la présence de *lecithine* et *d'acides gras*.

Si donc faisant varier les proportions de chacun des types chimiques lipoidiques du sérum sanguin normal dans une série d'expériences comparatives on obtient des perturbations hémolytiques différentes on est en droit d'accorder aux lipoides un rôle bien important dans la séro-réaction.

MM. Hudelo et Montlaur « De la diversité actuelle des traitements de la syphilis » rapportent une série d'expériences très concluantes : Un même sérum est soumis aux expériences suivantes : addition du cholestérine, lecithine, acides gras.

Dans la première série la cholestérine varie seule augmentation régulière, la lecithine et les acides gras restant fixes, on obtient toutes les gammes de l'échelle de Vernes depuis le H⁰ jusqu'au H⁸.

2° En second lieu la lecithine varie dans le même sens (augmentation) la cholestérine et les acides gras

restant fixes, on obtient encore toutes les gammes de l'échelle, mais les chiffres se trouvant à des points tout à fait différents de la courbe.

3° Dans un 3° ordre de faits les acides gras varient seuls, la cholestérine et la lécithine restant fixes.

Les résultats sont les mêmes mais toujours en des points différents.

De ces résultats correspondant aux variations de lipoïdes sériques (d'un même sérum examiné) on est en droit de déduire que les variations de la teneur en lipoïdes des autres constituants de la réaction de Bordet Wassermann réalisées implicitement par l'emploi d'antigènes multiples de teneur lipoïdique différente, donneront des résultats équivalents, c'est-à-dire différents avec chaque antigène employé. Les expériences de M. Hudelo et Montlaur et de tous les biologistes de grande valeur qui pratiquent la R. W. viennent confirmer cette hypothèse au même titre que les divergences faisant l'objet des critiques rapportées plus haut. En particulier l'extrême sensibilité de la R. W. avec l'antigène cholestériné Desmoulières c'est-à-dire l'hémolyse nulle avec un sérum donnant un W négatif avec un autre antigène n'est probablement que la traduction de la cholestérine en excès dans le Desmoulières.

b. Les autres constituants du sérum. Leurs fonctions. Leurs rapports avec les lipoïdes et conséquences de ces rapports sur les résultats globaux de la R. W.

Les lipoïdes dans le sérum sanguin ne sont pas

isolés. — Leur rôle apparaît très important mais leur masse est infiniment faible par rapport à la masse solide totale du sérum. A côté d'eux existent :

1° *Les matières protéïques du sérum* représentées par les protéïques coagulables par la chaleur (importance de ce fait quant au chauffage à 56°) de la R W. en sérum chauffé, une albumine : la sérum-albumine et une globuline : la sérum-globuline accompagnée d'une petite quantité d'une fibrino-globuline, d'un peu d'une nucléo-protéïde et d'un mucoïde-séro-mucoïde de Bywaters. La précipitation fractionnée au moyen de sels permet de dissocier la sérum-albumine et la sérum-globuline en fractions qui paraissent avoir des propriétés différentes (Lambling). Ces propriétés différentes se manifesteraient dans la R W. : la globuline paraissant jouer un rôle dans l'hémolyse alors que l'albumine ou sérine est neutre).

2° *Les composés azotés restants et les constituants non azotés du sérum.*

a) *Matériaux alimentaires* préparés par la digestion et que le sang apporte aux tissus : glycose, cholestérine, lipoides exogènes, etc.

b) Des déchets qui vont des tissus aux émonctoires, urée, acide urique, etc.

c) Les matériaux que l'organisme doit transporter d'un tissu ou d'un organe à d'autres, tels que le glycose qui va du foie au tissu et d'autres produits

qui restent à déterminer, (dont les lipoïdes endogènes de Chauffard, produits qui résument un côté si important et encore si mal connu du problème de la nutrition et aussi toutes ces substances que l'on commence à entrevoir et par lesquelles est assurée la coordination chimique des fonctions animales (Lambling).

(Peut-on ajouter que ces lipoïdes endogènes avec leurs propriétés chimiques si variées, et si importantes doivent conditionner les phénomènes de la nutrition et s'opposer à tous les processus pathologiques tendant à rompre l'harmonie, la coordination des fonctions animales (action antitoxique). *Mais alors comment s'étonner de leur hyperproduction, de l'hyperfonctionnement des glandes à sécrétion interne de la cholesterigénèse, de la « lipoïdèse » anormales dans les cas où la nutrition est très active suralimentation à l'état normal, ou ralentie et troublée, cas pathologiques, infections, artério-sclérose, brigh-tisme). On entrevoit dans cette parenthèse les perturbations hémolytiques de la R. W. en relation avec cette hypersécrétion fonctionnelle de défense des lipoïdes (R W positive dans les maladies infectieuses) ou dans l'apport exagéré de ces substances par l'alimentation (R W positive chez les sujets sains).*

3° Les matières minérales du sérum, solubles à des degrés divers dans les lipoïdes sériques et les lipoïdes du système hémolytique de la R. W. C'est cette solubilité et partant les échanges dont elle est le point de départ entre le milieu sérique et les glo-

bules qui expliqueraient l'hémolyse (et tous ses degrés, le point de départ étant H_0).

Et si nous scindons ces nombreuses espèces cliniques en 2 grands groupes :

1° *Les colloïdes* représentés par les matières protéïques et les lipoïdes.

2° *Les cristalloïdes* dont la solubilité ou la pseudosolubilité est plus ou moins grande dans les colloïdes.

Entre les albumines du sérum et les lipoïdes, proprement dits existe donc déjà une importante propriété physico-chimique commune. Le fait de prendre toujours en solution l'état colloïdal lié à la grosseur de la molécule de ces corps.

Noegeti et Duclaux ont montré que le caractère commun à toutes les solutions colloïdales est de contenir, non des molécules libres, mais des micelles assemblage de molécules.

A côté des micelles constituées par les lipoïdes existent donc d'autres micelles constituées par les albumines dans le sérum sanguin. Pourquoi ne pas admettre que ces micelles contiguës en suspension dans le milieu sérique total, n'ont pas les mêmes propriétés chimiques, en particulier dans la réaction de Wassermann. Chacune de ces deux catégories de micelles véhicule des cristalloïdes du sérum, n'intervient-elle pas au même titre pour rompre (rôle hémolytique) ou maintenir (rôle antihémolytique) les connexions des micelles globulaires, des globules de mouton et produire les perturbations hémolytiques de la R W.

Cette hypothèse paraît avoir sa vérification dans de nombreux cas :

Dans les dosages de l'albumine du liquide céphalo-rachidien des sujets soupçonnés de syphilis nerveuse pratiqués depuis les études de MM. Ravaut, Vidal, Sicard on a trouvé une hyperalbuminose dans les cas de syphilis. Remarquons que cette hyperalbuminose rapprochée de l'hyperproduction endogène de lipoïdes dans les maladies infectieuses : hypercholestérinémie de la tuberculose élément précieux pour le pronostic de ces maladies, selon Tessier, Chauffard, est encore un point commun homologue des fonctions concomittantes des deux catégories de micelles albumine et lipoïdes, rôle antitoxique.

Correspondant à cette hyperalbuminose on a obtenu des Wassermann positifs et d'autant plus positifs que le liquide céphalo-rachidien était plus riche en globuline (Bory-Noguchi).

Les solutions étendues de globuline de titres différents dans le milieu à composition chimique beaucoup moins complexe que le sérum sanguin qu'est le liquide céphalo-rachidien, donnent donc comme les solutions de cholestérine, de lécithine et d'acides gras dans le sérum sanguin de M. Louste et Montlaur, des perturbations hémolytiques variables avec la teneur de ces solutions en globuline dans la R W. Les micelles globulines ont donc comme les micelles lipoïdiques, la propriété d'intervenir dans l'hémolyse. Dans le sérum sanguin beaucoup plus riche en composés minéraux ou organiques, que le li-

quide céphalo-rachidien, MM. Bory et Guerithault (Teneur comparée des sérums normaux et syphilitiques en sérine et globuline) n'ont pu établir une relation entre l'augmentation de la teneur du sérum sanguin en globuline et la positivité de la réaction. Il nous semble qu'il faut voir là le résultat de l'action « d'opposition » des sels du sérum liquide de concentration supérieure au liquide céphalo-rachidien masquant en partie les propriétés anti-hémolytiques de la globuline, en plaçant cette albumine très sensible à l'action des sels dans un état intermédiaire entre l'état normal et la précipitation. Nous verrons plus loin que dans les sérums syphilitiques il y a une concentration supérieure à l'état normal l'action « d'opposition » est donc plus importante et par conséquent la relation entre l'intensité de la positivité et le taux de la globuline dans le sérum plus difficile à établir. *Il n'en est pas moins évident que la globuline, moins résistante à l'action des sels que la cholestérine, possède les mêmes fonctions antihémolytiques que ce lipéide et dans le même sens.*

2° Nous venons de voir combien l'action des sels du sérum est importante pour l'intégrité de la fonction lipéidique de la globuline. Or, un grand nombre d'agents extérieurs, physiques, chimiques, physico-chimiques et même biologiques, *traduisent leur action sur la globuline comme sur la sérine et les albumines en général* (précipitation, coagulation, floculation, états intermédiaires). Or, la masse des albumines sériques ou des micelles-albumines est in-

finiment grande par rapport à la massé des autres colloïdes micelles lipoïdes. Ne peut-on pas prévoir que toute variation dans l'état physique des albumines du sérum établissant en quelque sorte une cloison étanche, un isolant entre elles, les lipoïdes et le milieu extérieur, privera ce milieu d'une partie ou de la totalité de ses propriétés chimiques et partant anti-hémolytiques toutes choses égales d'ailleurs quant aux autres constituants de la réaction de Wassermann.

Citons parmi les nombreux faits pouvant servir à vérifier cette hypothèse l'expérience suivante de pratique courante : si au sérum nettement positif d'un malade H = O on ajoute in vitro quelques gouttes d'une solution mercurielle ou arsenicale la réaction se trouve modifiée au point de devenir complètement négative H : totale.

Cette expérience faite in vitro dans le but de prouver que le Wassermann devient négatif in vivo dans un organisme imprégné de mercure ou d'arsenic met en relief le fait que dans un tube à essai le sel intervient dans sa totalité pour former un précipité (albuminate), sorte d'isolant entre le milieu anti-hémolytique et les globules du système hémolytique témoin masquant les propriétés chimiques des divers colloïdes du milieu sérique et par conséquent l'action de véhicule des lipoïdes et équivalents colloïdaux dominant les échanges minéraux entre le milieu sérique et les globules, c'est-à-dire les phénomènes chimiques qui aboutissent à tous les degrés de l'hémolyse de H⁰ à H⁸.

In vivo l'injection de doses successives thérapeutiques minimales des mêmes sels, jusqu'à saturation ou blanchiment, intervenant sur toute la masse sanguine (en partie, car il faut tenir compte de l'élimination de ces sels toxiques par les émonctoires naturels) loin de former un précipité massif incompatible avec la vie, intervient plutôt indirectement en amenant un hyperfonctionnement des glandes à sécrétion interne une surproduction de lipoides antitoxiques. Cette surproduction, se répercutant dans le sérum par une teneur élevée en lipoides correspondant à une hémolyse totale. (Cas de la cholestérine ou équivalents lipoidiques à partir et au-delà de 3 grs. par litre (Louste et Montlaur).

Signalons en passant que le taux anormal des lipoides supérieur à 3 grs. par litre correspondant à W négatif va en diminuant à mesure qu'on s'éloigne du traitement intensif, en même temps que du début de l'infection. Au bout de quelques années, le Wassermann pratiqué de nouveau, (si le traitement d'entretien ne vient pas troubler les résultats), peut être encore négatif mais comme on est loin de l'infection et du traitement par des sels toxiques, *agissant sensiblement de la même manière sur la genèse des antitoxines représentées par les lipoides et équivalents fonctionnels*, la négativité du Wassermann correspond cette fois à un taux redevenu normal des lipoides dans le sang, (sauf cas d'une infection intercurrente). Ce taux normal oscillant entre 1,5 à 1,8 équivalent en cholestérine donne un W négatif.

Si à ce moment on injecte une dose moyenne des

mêmes sels ayant servi au blanchiment par exemple, 0,45 de Néo-Salvarsan, on réactive biologiquement la réaction de Wassermann. (Procédé de M. Milian) c'est-à-dire qu'on fait rapidement monter le taux des lipoides ou équivalents anti-hémolytiques à 2,5 par litre en cholestérine de sérum, taux donnant une réaction de W positive.

Revenant à l'action des agents extérieurs de toute nature sur les globulines et autres albumines du sérum et sur la répercussion de cette action sur les propriétés chimiques des lipoides qui les accompagnent, mentionnons les divergences des résultats de la séroréaction signalés par M. René Benard, et M. Pinard (réaction de W. en sérum frais type Bauer et en sérum chauffé type Wassermann (1). Les divergences tiennent encore aux albumines du sérum qui à 56° sont dans un état intermédiaire entre l'état normal et la coagulation, les micelles les plus sensibles thermolabiles sont précipitées et n'ont plus aucune activité chimiques, lipoidiques et par conséquent une action nulle sur l'hémolyse.

c). Les cristalloïdes du sérum. Leur rôle dans la réaction de Wassermann. Leurs rapports avec les autres constituants du sérum : colloïdes.

Nous avons vu précédemment, à propos des fonctions générales des lipoides, que la solubilité des cristalloïdes du sérum dans les micelles de lipoides pro-

(1) Compte rendu Société Médicale des Hôpitaux, séance du 6 juin 1919.

téines du sérum, était probablement le phénomène intermédiaire aux échanges chimiques, entre ces cristalloïdes et les cristalloïdes dissouts dans les micelles lipoïdiques globulaires. La résultante de ces échanges étant les perturbations hémolytiques de la R. W.

Mais ce point de vue qui se dégage par analogie, d'autres phénomènes biologiques que l'hémolyse par exemple l'absorption par l'organisme plus ou moins rapide de sels, bactéries, ou produits toxiques, toxines, solubles, suivant leur degré de solubilité dans les lipoïdes et équivalents des surfaces d'absorption de l'organisme (étude de Linossier, Weill, Lannois, Liebrich) est encore douteux.

Ce qui paraît mieux défini c'est le rapport des composés minéraux et organiques du sérum avec les micelles colloïdales, protéïnes et lipoïdes.

1° Nous avons vu, à propos du rôle de la globuline dans la positivité plus ou moins marquée de la R W du liquide céphalo-rachidien, (études de Bory, Guérithauth, Ravaut, Sicard, Widal) l'action « d'opposition » de ces composés minéraux et organiques dans le sérum sanguin. Cette action est expliquée par la faible résistance des particules colloïdales ultra-microscopiques d'albumine aux actions de toutes sortes des cristalloïdes sériques, en l'espèce produisant une précipitation spéciale : la flocculation annihilant tout au moins partiellement, dans le sérum, par flocculation partielle les propriétés chimiques anti-hémolytiques manifestées par la globuline dans le liquide céphalo-rachidien (qui n'est en réalité qu'une solution très étendue de globuline) ;

flocculation partielle d'autant plus intense que le sérum sanguin à une teneur plus élevée en composés minéraux et organiques. (Cette flocculation partielle de la globuline représente peut-être la substance en moins de M. Bory et Guerithault dans les sérums syphilitiques plus concentrés que les sérums normaux ; en réalité c'est l'activité anti-hémolytique de la globuline flocculée qui est en moins).

2° *Il semble y avoir parallélisme dans beaucoup de processus organiques normaux ou pathologiques*, entre la richesse du sérum en cristalloïdes et sa richesse en lipoides et équivalents ce qui est logique, étant donné que les cristalloïdes représentent les matériaux de l'activité fonctionnelle des lipoides protéïdes, soit que cette activité fonctionnelle corresponde aux échanges nutritifs normaux ou anormaux, pléthore, artério-sclérose, etc., soit qu'elle s'oppose aux effets des substances introduites accidentellement dans l'économie et dans le milieu intérieur (infection, toxines, action thérapeutique de sels ou produits toxiques).

Dans les deux cas, les cristalloïdes paraissent être des stimulants des glandes à sécrétion interne qui déversent dans le torrent circulatoire des régulateurs de la nutrition et des anti-toxines. Ainsi est expliquée suivant Chauffard et ses élèves la cholestérigénèse endogène ainsi que la production endogène des équivalents lipoidiques lécithine, acides gras, phénomènes correspondants dans la R W à des perturbations hémolytiques variables avec l'intensité de ces phénomènes.

d). *La syphilis n'intervient dans les perturbations hémolytiques de la réaction de Wassermann que par augmentation de la teneur en lipoïdes ou équivalents anti-hémolytiques représentant les anti-toxines s'opposant à l'action du trépoème et de ses toxines solubles* dans le sérum sanguin du syphilitique.

1° M. Mac Donagh a constaté par les résultats de nombreuses analyses que dans les sérums des syphilitiques, il y avait augmentation du taux des lipoïdes-protéines d'une part et des amines et électrolytes d'autre part.

Le gel-test, méthode d'exploration de la syphilis, par M. Marc Donagh, a pour principe la séparation de ces électrolytes et amines des micelles colloïdales et la précipitation de ces particules ultra-microscopiques à l'état de suspensoïdes visibles par le sulfate de lanthane en milieu acétique glacial.

M. Mac Donagh non seulement par l'importance du précipité affirme la syphilis, mais encore établit les degrés de la maladie in vitro et règle les effets du traitement.

Sans entreprendre de discuter la valeur de la méthode retenons seulement le fait que c'est l'importance du précipité comparée à celle du sérum normal qui permet de dépister Σ .

2° La réaction de Laudau, basée sur le dosage de l'iode fixée par l'excès d'acides gras en solution dans le sérum des syphilitiques, nous apporte encore une

preuve de l'augmentation de la teneur en lipoides du sérum dans la syphilis.

3° Les dosages des albumines et du liquide céphalo-rachidien chez les syphilitiques de MM. Ravaut, Widal, Siccard, soulignent *l'augmentation du taux de ces albumines* et en particulier de la globuline paraissant seule douée d'une action anti-hémolytique. Les expériences de M. Noguchi, Bory, Guérithault sur les solutions étendues de globulines, les dosages des albumines dans les sérums sanguins pour retrouver dans ce milieu les mêmes résultats que dans le liquide céphalo-rachidien, sont autant de preuves de l'augmentation de la teneur en protéines des sérums syphilitiques examinés.

4° M. A. Vernes a réalisé une séro-réaction de la syphilis, basée sur l'excès des constituants du sérum dans la syphilis agissant au moment où le sérum normal n'agit pas sur une solution colloïdale obtenue en faisant subir à du cœur de cheval une série de préparations (mélange de Peretheprol et d'eau physiologique à 9 ‰ dans des conditions physiques exactement déterminées).

L'excès des substances en suspension dans le sérum syphilitique produit prématurément par rapport à la même dose de sérum normal avec la pseudo-solution coloïdale obtenue, le phénomène de la flocculation rendu perceptible par les perturbations hémolytiques apportées à un système témoin, (sérum de porc anti-flocculent plus globules de mouton) perturbations qu'on rapporte à l'échelle de Vernes.

Empruntons à la clinique pure des faits probants qu'il suffit d'interpréter.

a) Il est très rare de constater la présence d'accidents spécifiques marqués chez des malades qui ont une réaction de Wassermann très positive *c'est-à-dire une forte proportion d'anti-toxines lipoides protéïnes voisines de 3 ‰ équivalents en cholestérine*, etc.; parce que leur organisme a fortement réagi à l'infection.

b) Les malades qui sont porteurs d'accidents ont très souvent un Wassermann nettement, mais faiblement positif, H⁵ par exemple, correspondant à une teneur sérique en anti-hémolytiques voisine de 2 ‰.

c) Dans les cas de syphilis maligne on trouve souvent un W négatif comme dans les cas de tertiarisme précoce par exemple, parce que l'organisme des malades n'a pas réagi et n'a pas fourni de lipoides et équivalents fonctionnels en quantité suffisante.

d) Le Wassermann quand il est positif dans la syphilis n'apparaît que plusieurs semaines après le chancre, c'est le temps de l'hyperfonctionnement des organes sécréteurs de lipoides pour amener le taux sérique de 2 à 3 grs équivalent en cholestérine.

Ce que l'on peut déduire de cette étude pour le point de vue qui nous intéresse. Des modifications chimiques du sérum sanguin dans les néphrites chroniques. Conclusions.

Bien que des points restent encore obscurs, toutes choses égales d'ailleurs quant aux soins apportés à

l'exécution de la séro-réaction, quant aux détails de technique et à la composition chimique des antigènes et compléments employés :

1° Ce sont les variations du taux des lipoïdes sériques qui sont les causes efficientes des perturbations hémolytiques de la réaction de Wassermann.

2° La globuline du sérum possède dans de certaines conditions la fonction lipoïdique, anti-hémolytique dans la R W.

3° La sensibilité des albumines du sérum aux agents extérieurs de toute nature conditionne l'activité anti-hémolytique des lipoïdes.

4° Certains cristalloïdes (sels de mercure et composés arsenicaux dont l'élimination par l'organisme est lente, paraissent avoir comme les toxines une influence de premier ordre sur la production endogène des lipoïdes.

5° L'infection, syphilitique ne retentit par des perturbations hémolytiques dans la R W que par une augmentation du taux des lipoïdes et équivalents fonctionnels dans le sérum.

6° Si l'on convient de rapporter à la cholestérine toutes les espèces chimiques lipoïdiques à activité anti-hémolytique du sérum on aura par exemple, si l'on se base sur les expériences de M. Louste et Montlaur :

De 0 à 2 grs, équivalent en cholestérine par litre de sérum un Wassermann négatif.

Remarquons que le taux normal de la cholestérine dans le sang est de 1,5 chez l'homme, 1,80 chez la femme. Il correspond à un W. négatif.

De 2 à 3 grs équivalent en cholestérine par litre de sérum un Wassermann positif. A ce taux la cholestérine est anti-hémolytique avec toutes les gammes de l'échelle de Vernes. Ce taux est le taux habituel des lithiasiques xanthelasmiques en évolution des brightiques chroniques. Il est d'après les travaux actuels lyonnais des cliniques des Professeurs Teissier et Roques, un symptôme très rassurant pour le *pronostic des maladies infectieuses (tuberculose), etc...*

Au delà de 3 grs le taux des équivalents hémolytiques en cholestérine donne un W négatif. Les lipoides sont à ce taux hémolysants.

Conséquences. — Dans tous les processus normaux (hypercholestérinémie alimentaire par exemple) ou pathologiques, infection hypercholestérine active par sénasturte de lithiasie, hypercholestérine passive par troubles hépatiques, brightisme, intoxications médicamenteuses et autres, paludisme dont la destruction globulaire correspond sans doute une mise en liberté de lipoides dans le sérum puisque l'intensité de la positivité est en relation avec l'activité des hématozoaires qui feront varier le taux des lipoides dans le sérum, en élevant ce taux de 2 à 3 grs par litre de sérum. On aura des perturbations anti-hémolytiques comme dans la syphilis et 1 W + avec H⁰ si l'on pratique la séro-réaction. *En résumé le doute scientifique qui s'attache à la valeur diagnostique de la réaction de Wassermann paraît justifié*

Nous voyons que la positivité de cette réaction biologique ne correspond en réalité qu'à une perturbation anti-hémolytique spéciale caractérisée par un taux déterminé (2 à 3 grs $\%$ de lipoïdes sériques) : réactifs bio-chimiques relativement simples quant à leur espèce chimique, mais complexes de par leur nature biologique, taux réalisé dans l'économie à l'état normal et dans un grand nombre de cas pathologiques, la syphilis n'étant qu'un de ces cas.

CHAPITRE III

Partant de ces données qui se dégagent de la coordination des résultats obtenus à l'heure actuelle par les travaux et critiques de la R. W. et de ses variantes, cherchons à déduire les conclusions de notre travail en prenant pour base les modifications de la composition chimique du sérum sanguin chez les malades atteints de néphrite chronique.

Signalons auparavant les objections purement cliniques au fait d'assimiler les néphrites chroniques, dont l'étiologie est obscure à des complications de la diathèse spécifique, en se basant principalement sur les résultats statistiques de la R W dans les différentes maladies.

a) Beaucoup de résultats positifs ne s'accordent pas avec la clinique ou ses constatations anatomopathologiques.

Telle néphrite chronique étiquetée syphilitique grâce à la positivité de la réaction de Wassermann

ne donne : 1° aucune autre manifestation clinique de la maladie (albuminurie massive, etc..).

2° A l'autopsie on a la preuve que les lésions avaient une toute autre origine.

b) Dans un autre ordre de faits, M. Massia a qui nous devons le sujet de cette thèse) a observé à la clinique du Professeur Nicolas le cas d'une néphrite chronique certainement syphilitique. La réaction de Wassermann pratiquée dans ce cas donna un résultat négatif (taux probable en lipoides) 3 ‰ dans le sérum correspondant à une hémolyse totale.

c) Coexistence de la syphilis et d'une néphrite chronique banale : MM. Bouchut et Lamy, *Lyon Médical*, janvier 1920, présentent l'observation d'un malade mort d'hémorragie par rupture spontanée d'un pseudo-anévrysme intra-hépatique. Ce malade atteint de néphrite chronique avait un Wassermann négatif. L'autopsie révéla la présence d'une gomme syphilitique dans les parois du faux anévrysme intra-hépatique en même temps que d'autres gommes scléreuses typiques disséminées dans le parenchyme hépatique. (Il eut été intéressant dans ce cas de rechercher le taux des lipoides ‰ par litre dans le sérum du malade et en particulier le taux de la cholestérine) probablement 3 ‰.

Nous arrivons aux modifications chimiques du sérum dans les néphrites chroniques.

Ces modifications portent sur toutes les espèces chimiques du sérum sanguin, mais elles sont surtout

intéressantes, au point de vue semiétiologique, pour les albumines, l'urée, la cholestérine.

1° MM. Widal et Javal dans de nombreux dosages de l'urée du sérum dans les néphrites chroniques, azotémiques ont formulé une série de lois exprimant le rapport du taux uréique obtenu avec le degré de la maladie.

2° Le dosage des albumines du sérum dont les proportions normales sont de 80 à 85 grs par litre de sérum, indique dans les néphrites chroniques, d'après les recherches de M. Castaigne, une augmentation toutes choses égales d'ailleurs, quant à l'hydrémie ou réaction sanguine de ces affections.

3° L'étude de la cholestérinémie et de ses variations par le Professeur Chauffard et ses élèves par G. Laroche, Flandin, Richet, Criqaut, Laudat, etc., ont permis d'établir que la cholestérogénèse active était soumise à des fluctuations considérables dans le brightisme.

Le taux normal de la cholestérine qui est d'environ 1,5 chez l'homme et 1,8 chez la femme s'élève à 2... 3 grs. et plus chez les brightiques chroniques. *Mais alors, si nous tenons compte des conclusions précédentes, il est tout à fait légitime d'avoir des perturbations hémolytiques dans la R W. avec le sérum des malades atteints de néphrites chroniques sans que le tréponème soit mis en cause.*

Si nous éliminons le rôle des cristalloïdes et albumines sériques dans les résultats de la R W. pour

tant mis en évidence précédemment, pour nous limiter seulement au rôle hémolytique des lipoides en général et de la cholestérine en particulier, seules espèces chimiques ayant fait jusqu'ici l'objet d'expériences et de dosages précis. Nous pouvons conclure :

CONCLUSIONS

La réaction de Bordet Wassermann n'a aucune valeur pour fixer la relation étiologique entre la syphilis et les néphrites chroniques.

1° Si elle est positive le résultat est synonyme d'un taux sérique en cholestérine ou équivalents anti-hémolytiques supérieur au taux normal et voisin de 2.... 3 grs.

2° La fréquence de la positivité n'est que la fréquence de ce taux sérique dans le brightisme.

3° Si elle est négative la teneur du sérum du malade en cholestérine et équivalents chimiques peut être supérieure à 3 grs.

En l'absence d'autres moyens d'investigation cli-

niques, les perturbations hémolytiques de la R. W. avec le sérum des brightiques ne peuvent orienter l'esprit du clinicien que vers un métabolisme spécial de la cholestérine et équivalents fonctionnels dans les néphrites chroniques.

Le Président de la Thèse,
D^r NICOLAS.

Vu :
Le Doyen,
L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon le 23 mars 1920.
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHALME. — Electrotonique et biologie. Paris, 1913.
- BALZER. — Syphilis du rein dans *Traité de la syphilis* du docteur Fournier, 1906.
- BÉNARD R. — La réaction de Wassermann a-t-elle encore quelque valeur ? *L'Hôpital* 1920, Janvier.
- BÉNARD R. et M. PINARD. — La réaction de Wassermann en sérum frais. Sa valeur dans le diagnostic et le traitement de la syphilis. *Compte-rendu de la Société Médicale des Hôpitaux*, 6 juin 1919.
- BRAULT. — Syphilis du rein. *Traité de médecine* de Charcot, Bouchard et Bussaud, 2^e édition, 1902.
- BORY et GUÉRILHAULT. — Teneur comparée des sérums normaux et syphilitiques en sérine et globuline. *B.M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 31 janvier 1919.
- BORY. — Sur la nature des composants de la sigma-réaction. *C. R. Société de Biologie*, séance du 9 février 1918.
- CHAUFFARD et LÖDERICH. — Néphrites des syphilitiques, dans *Traité de Médecine* de Brouardel et Gilbert, 2^e Edition, 1909.
- DARIER et NICOLAS. — *Traité des maladies vénériennes*.
- DELAMARE. — La syphilis rénale. *Gazette des Hôpitaux*, 1900.
- DIEULAFOY. — La syphilis rénale, dans *Traité de Pathologie interne*, 1909.

- GALLAVARDIN. — Des néphro-aortites syphilitiques, dans *Lyon-Médical*, 1913.
- Tension artérielle en clinique, 1919.
- GOUGET. — Syphilis rénale. *Gazette des Hôpitaux*, 1909.
- Pathogénie de l'artério-sclérose. *Journal médical Français*, 1912.
- GOUGEROT. — Traitement de la syphilis en clientèle, 2^e Edition, 1918.
- HUDELO et MONTLAUR. — La diversité actuelle des traitements de la syphilis. *Paris-Médical*, mai 1917.
- HUGOUNENG. — *Traité de chimie biologique*.
- JEANSELME et BLÖCH. — La réaction de Bordet-Wassermann, interprétation actuelle des résultats. *Bulletin médical*, 27 septembre 1919.
- LAMBLING. — Précis de biochimie.
- LIAN et VERNES. — Rôle étiologique de la syphilis dans les aortites et dans la néphrite hydrurique. *Presse Médicale*, 14 mars 1914.
- LIEBREICH, LIROSSIER, LANNOIS. — Du rôle des colloïdes, dans Lambling, *Biochimie*.
- LOUSTE et MONTLAUR. — Rôle de la cholestérine dans la réaction de Wassermann. *Société Médicale des Hôpitaux*, novembre 1913.
- MAC DONACH. — *The Medical. Press and circular*, 27 juin 1916. Londres.
- MERKLEN et HEUYER. — Néphrite hypertensive syphilitique. *Société anatomique*, 12 juin 1914.
- MORAT et DOYON. — *Traité de Physiologie*.
- NICOLAS et CHARVET. — *Annales de Dermatologie*, nov. 1912.
- PERRIN J. — *Les atomes*, 6^e Edition, Paris 1914.
- POPOFF. — Néphrites syphilitiques tardives. Thèse de Montpellier, 1904-1905.
- RAYER. — *Traité des maladies des reins*, 1840.
- RAVAUT. — *Archives de Médecine et de Pharmacie militaire*. Tuberculose et R. W.

SICARD et ROGER. — Paralyse générale, syphilis nerveuse et liquide céphalo-rachidien. *Presse Médicale*, 9 nov. 1918.

TERREIN. — De la syphilis rénale et en particulier du syphilo-brightisme. Thèse de Paris 1902-1903.

THIBIERGE. — Les méfaits de la réaction de Wassermann. *Presse Médicale*, 8 nov. 1918.

VERNES A. — Qu'est la séro-réaction de la syphilis. *Presse Médicale*, 13 déc. 1917 et 19 juin 1919.

WIDAL, WEILL et LAUDAT. — La lipémie des brightiques. *Semaine Médicale*, 6 nov. 1913.

